Aus dem pathologischen Institut der Universität Berlin am Charité-Krankenhaus
(Direktor: Prof. Dr. R. Rößle).

Ueber akute gelbe Leberatrophie im Anschluß an eine Serumkrankheit durch Tetanusantitoxininjektion

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Medizinischen Doktorgrades an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Wolfram Kaege

aus Mainz

Tag der Promotion: 9. August 1939

VERLAG RUDOLPH PFAU :: BERLIN NW7

M 143

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. K r e u z

Referent: Prof. Dr. R. R ö ß l e

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die Leber im anaphylaktischen Schock.

Ueber das Verhalten der Leber im anaphylaktischen Schock ist in den letzten Jahren sehr viel geschrieben worden. Es konnte fast immer eine deutliche Beteiligung der Leber bei allergischen und anaphylaktischen Zuständen festgestellt werden. Für einzelne Tiergruppen, vorwiegend für Fleischfresser, kann gesagt werden, daß die Leber sogar das Schockorgan sei. In dieser Arbeit soll nun festgestellt werden, inwieweit man von den experimentellen Ergebnissen auf den Menschen schließen kann.

Anlaß zu dieser Arbeit war ein Fall von akuter gelber Leberatrophie, der im Anschluß an einen protrahiert verlaufenden Schock auftrat, und am Path. Institut der Universität Berlin zur Sektion kam. Die Bearbeitung des Falles war insofern von praktischer Wichtigkeit, als er wegen Feststellung der Entschädigungspflicht begutachtet werden mußte.

Die Arbeit soll in keiner Weise die Serumtherapie angreifen, da ihre Erfolge unangreifbar sind, und Fälle mit nachweisbaren groben Schädigungen sehr selten sind.

Weiter wurden in der Arbeit die mündlichen Angaben zweier Kollegen verwertet, die im Anschluß an eine Tetanusantitoxininjektion eine Serumkrankheit durchmachten, wobei deutliche Lebererscheinungen auftraten.

Der Fall.

M. M., 44jähriger Arbeiter, hatte am 7. Juni 1938 eine leichte Verletzung der linken Hand erlitten. Bei der ersten Versorgung in der III. Chirurgischen Universitätspoliklinik Berlin wurde TAT gespritzt. Am 12. 6. trat Schüttelfrost und Temperaturanstieg auf 39.5° auf. Dabei konnte der Patient nicht laufen und klagte über Schwere in den Beinen. Am 14. 6. Temperatur 38°. Von da ab bis zum 22. 6. fühlte der Patient sich gesund. Am 22. 6. trat wieder Schwere in den Beinen auf. Dr. G. im Krankenhaus Neukölln stellte die Diagnose Serumkrankheit. In der Universitätspoliklinik konnte außer der Angabe des Patienten, daß er starkes Kribbeln in den Zehen habe, kein Befund erhoben werden. Am 23. 6. trat erneut Fieber auf, zu dem sich am 24. 6. starker Schweißausbruch hinzugesellte. Bei der Aufnahme im Neuköllner Krankenhaus soll der Patient schwer krank und ein wenig gelb ausgesehen haben. Es fanden sind Fieber, Sensibilitätsstörungen an den unteren Extremitäten, Herabsetzung des Gefühls und der Lageempfindung an beiden Unterschenkeln. Die Re-

flexe herabgesetzt. Patellarreflexe nicht deutlich auslösbar. WaR. und die übrigen Reaktionen negativ. Liquorzellen nicht vermehrt. Nonne, Pandy +. Urobilinogenreaktion im Harn positiv. Ferner zeigten sich Lähmungen des Plexus brachialis, lumbalis und sacralis, aber nur teilweise. Völlige Entartungsreaktion fand sich nirgends. Schultern, Arme und Beine zeigten erhebliche Muskelatrophie. Behandelt wurde der Patient mit täglichen Betabioninjektionen und Calcium per os, wobei sich der Zustand bedeutend besserte. — Am 27. 8. erfolgte bei geringer Gehbehinderung Ueberweisung in die ambulante Behandlung der III. Chirurgischen Poliklinik. Achillessehnenreflex und Patellarreflex waren nicht mehr auslösbar, die Behandlung erfolgte medicomechanisch. Am 13. 9. wurde der Patient wieder arbeitsfähig geschrieben. Die Nachuntersuchung am 20. 9. ergab Fehlen der obengenannten Reflexe und Unfähigkeit zu kleinen Greifbewegungen. Am 30. 9. kam der Patient in der III. Chirurgischen Poliklinik zur Aufnahme. Bis zum 28. 9. hatte er sich gesund gefühlt. Am Morgen des anderen Tages klagte er über Schmerzen im Rücken, Nacken und Kopf. Aufnahmebefund: Stark reduzierter E.Z. Leichte Somnolenz, Patient antwortet nur ungern, spricht ohne wesentliche Bewegung des Kopfes. Beim Sprechversuch Zittern und Klappern mit den Zähnen. Der Körper liegt leicht gekrümmt auf der Seite, der Kopf ist leicht zurückgebogen. Die Gesichtsfarbe ist blaß mit ganz leicht gelbem Anflug. Die übrige Körperhaut grau, nirgends gelb. Leichter Exophthalmus. Die Pupillen sind weit, reagieren auf Licht und Convergenz. Am Kopf keine Druckempfindlichkeit, keine Motilitäts- oder Sensibilitätsstörungen. Der Puls beträgt 95 und ist ausreichend gefüllt. Die Herztöne sind systolisch unrein. Die Lunge ist o. B. Abdomen: Abwehrreaktion und Muskelanspannung bei durchgreifender Palpierung der sonst weichen Bauchdecken. Die Leber überragt den unteren Rippenbogen um zwei Querfinger, ihr Rand ist gut palpabel, ihre Konsistenz ist fest. Die Milz ist o. B. Die Palpation der Leber löst maximale Schmerzreaktion aus. Die Schmerzen machen sich in abnehmender Stärke bei Palpation der übrigen Bauchorgane geltend, einschließlich des Blinddarms und der linken paraumbilikalen Gebiete. Keine Resistenzen, keine Hernien. Bauchdecken-, Patellar- und Achillessehnenreflexe sind nicht auslösbar. Babinsky-, Plantarreflex +.

Am 1. 10. sinkt die Temperatur auf 35°, der Puls ist dabei sehr schnell. Starke Somnolenz, Patient aber noch ansprechbar. Behandlung mit Insulin und Camphora.

Am 2. 10. ist der Puls ständig klein und schnell. Tiefe Somnolenz. Die Temperatur steigt wieder etwas an. Lumbalpunktion. Von internistischer Seite wird die Diagnose akute gelbe Leberatrophie bestätigt. Das Gesicht wird zusehends gelber, mittags deutlicher Ikterus. Der Körper zeigt keine Spur von Gelbfärbung. RR. 150/80. Coffein hat keine Wirkung auf den Puls. Zucker- und Insulininjektionen.

Laborbefunde: Bilirubin im Serum 0,40 mg%. Urin: Albumen + Sacharum —. Sediment: Erythrocyten, granulierte Zylinder, einige Leukocyten, Urobilinogen —, Urobilin —, Bilirubin —. Blutbild: Leichte Vermehrung der stabkernigen Leukocyten. Am 2. 10. 16 Uhr Tod.

Auszug aus dem Sektionsbefund des Path. Institutes d. Univ. (S. Nr. 1320/38. Sektion 17 Std. nach dem Tod): Ikterus der Skleren und des Gesichtes. Geringer Ikterus der übrigen Körperhaut. — Freier Leberrand einen Querfinger unterhalb des rechten Rippenbogens. Die Leber ist etwas vergrößert von sehr lockerer Konsistens. Deutliche Läppchenzeichnung duch deutliche Erweiterung und Einsinken der düsterroten Centralvenen und gelbe bis ikterische Netzbildung durch Gelbfärbung der peripheren Teile der Läppchen. Es fließt mäßig viel Blut von der Schnittfläche, die im Ganzen trüb aussieht.

Histologischer Leberbefund: Nirgends im Schnitt sind unversehrte Leberzellen sichtbar. Fast allen fehlt der Kern; wo er vorhanden ist, ist er meist im Sinne der Pyknose verändert. Die Zellgrenzen sind unscharf; z. T., dies aber nur vereinzelt, sind die Zellen wie aus dem Lebergerüst herausgepinselt, während die Kupfferschen Sternzellen relativ gut erhalten und stark mit Hämosiderin beladen sind. Hämosiderin trifft man auch sehr reichlich in den Leberzellen an. In den peripheren Läppchenanteilen mittelgrobtropfige Verfettung; die Glissonschen Dreiecke sind sehr gut erhalten. Die Diagnose lautet akute gelbe Leberatrophie mit starker Hämosiderose.

Die beiden mündlichen Mitteilungen von Kollegen, die uns zur Bearbeitung unseres Themas außer dem eben angeführten Fall noch zur Verfügung standen, sind folgende:

1. Dr. M. zog sich im Herbst 1931 eine Schmutzverletzung zu. Bei der ersten Versorgung bekam er TAT injiziert. Vorher war er noch nie mit Pferdeserum behandelt worden, litt auch nie an Ueberempfindlichkeitsreaktionen. Einige Tage nach dem Unfall fühlte er sich schlecht. Nach etwa einer Woche trat eine Urtikaria mit stärkstem Jucken auf, die etwa drei Tage dauerte. Zugleich wurden die Skleren stark gelb. Die Haut war subikterisch. 4 Wochen darauf trat erneut eine Urticaria auf, bei der kein ausgesprochener Ikterus, jedoch eine leichte gelbe Verfärbung der Skleren sichtbar war.

Im Frühjahr 1932 lag er unter blühenden Bäumen, auf denen sich vielleicht Raupen befunden haben mögen. Danach trat wieder eine schwere Urtikaria mit erheblichem Juckreiz auf, die drei Tage dauerte. Wieder leichter Ikterus. Seit dieser Zeit bestand eine starke Ueberempfindlichkeit der Leber gegen Fett und andere

schwerverdauliche Speisen, die erst seit 1936 wieder allmählich nachließ. Familiär ist eine Magendarmschwäche bestimmt im geringem Maße vorhanden; sonst keine anamnestischen Anhaltspunkte.

2. Dr. L. H. wurde 1922 wegen einer Halsdiphtherie mit Pferdeserum behandelt. 1925 erhielt er im Anschluß an eine Verletzung TAT Höchst 20EH. Am Anschluß daran bekam er eine Serumkrankheit mit Herzschwäche, Urtikaria, Leberentzündung, Gelenkschwellung, Gelenkschmerzen und Polyneuritis akuta. Seither allergische Empfindlichkeit: Ekzem, Quincke-Oedem. Die Allergie wurde von Kämmerer, F. v. Müller, Siebeck und Heuck durch Temperatur, Eosinophilie, Vagotonie diagnostiziert. Seither Abnahme der Leistungsfähigkeit.

Lebererscheinungen bei menschlicher Anaphylaxie und Allergie.

Auch in der Literatur finden sich Angaben über Lebererscheinungen sowohl klinischer als auch anatomischer Natur bei anaphylaktischen und allergischen Zuständen. In dieser Arbeit wurden nur die Angaben verwertet, wo die anaphylaktische oder allergische Natur eindeutig sichersteht. Die Arbeiten, die sich mit rheumatischen Erkrankungen befassen, wurden nicht berücksichtigt.

Ein Fall von akuter gelber Leberatrophie im Anschluß an eine allergische Reaktion ist von Katsch bekannt gemacht, aber nicht weiter ausgeführt und beschrieben worden. Er fand im Diabetikerheim auf Rügen eine Häufung von Ueberempfindlichkeitsreaktionen, vorwiegend Hauterscheinungen mit Quaddelbildung, die bei den verschiedensten Insulinarten auftreten und beim Wechseln des Insulins verschwinden können. Es gibt aber auch Ueberempfindlichkeitsreaktionen, die durch Insulin nur vorbereitet erscheinen und durch weitere Stoffe ausgelöst werden. So traten Primel- und Eierexantheme auf. Aber nicht nur lästige Störungen, sondern auch ernsthafte Erkrankungen wurden beobachtet. Als Beispiel erwähnt er den genannten Fall, wo im Verlauf einer Insulinbehandlung eine schwere Hautallergie mit akuter gelber Leberatrophie und tötlichem Ende auftrat. Katsch zieht daraus die Folgerung, daß ein möglichst hoher Reinheitsgrad des Insulins angestrebt werden muß.

Einen Fall, wo nach Injektion von Antimeningococcenserum Urtikaria mit Ikterus auftrat, beschreibt Flandin.

Ein 35jähriger Arbeiter, der 1917 eine Kriegsverletzung mit TATbehandlung durchgemacht hatte, wurde wegen eines schanker-

förmigen Geschwüres, das auf lokale Behandlung nicht ansprach, subkutan mit 20 ccm Antimeningococcenserum behandelt. Gleichzeitig wurden in den erweichten inguinalen rechtsseitigen Bubo 25 ccm Serum injiziert. Nach einer Stunde erschienen am Ort der Injektion und an 5—6 anderen Stellen des Körpers juckende Urtikarianesseln, die nach einer Stunde wieder verschwanden. Die Temperatur, die am Morgen noch auf 37,2 und bisher immer normal gewesen war, stieg am Abend auf 38,0. 5 Tage nach der Seruminjektion brach eine generalisierte Urtikaria aus: große konfluierende Flecken bedeckten den Körper. Zur selben Zeit entstand ein generalisierter Ikterus, die Excremente entfärbten sich, der Harn wurde dunkelfarben. Gmelin und Hay +. Der Puls fiel allmählich von 72 auf 52, der Patient wurde benommen und unansprechbar. Die Zunge war schmutzig belegt, die Leber vergrößert, die Gallenblase erschien groß und schmerzhaft. Im Blutstatus fiel die Zahl der Eosinophilen von 6% auf. Am 13. Tag nach der Seruminjektion begann die Besserung und Rückbildung der Symptome. Am 28. Tag konnte der Patient geheilt entlassen werden. Trotz Beibehaltung der Fleischkost hatte der Patient 3½ kg an Gewicht verloren. — Zur Klärung des Falles wurde der passive Anaphhylaxieversuch mit dem Serum des Kranken am Tier unternommen und am 9. Tag des Ikterus eine Kutanreaktion mit dem schockauslösenden Serum beim Kranken selbst. Das Resultat beider Versuche sprach für bereits vorhandene Desensibilisation.

Auch P. Vall. Radot hat Serumfälle mit Ikterus und Anämie beobachtet und in der Soc. med. des. hôp. veröffentlicht. Ein Kranker, der TAT erhalten hatte, erkrankte am 6. Tag post Injektionem mit Anämie, Subikterus und Urobilinurie. Am 7. Tag traten Schüttelfrost, Temperaturanstieg und allgemeines Jucken auf. Nach 2½ Stunden schossen Urtikaria und rote Flecken auf. In der folgenden Stunde war der Höhepunkt der Krise: Unruhe, Dyspnoe, Nausea, Brechen und Schluckbeschwerden, Leukocytose, Mononukleose, verzögerte Gerinnung, Acotämie von 0,72 wurden im Blut gefunden. Das Serum enthielt Pferdeserumpräciptine und Isolysine. P. V. R. erklärt den Fall jedoch nicht durch Anaphylaxie, sondern durch die Isolysine bedingt.

H. R. Dean beschreibt den gut untersuchten Fall eines Soldaten, der 1 Stunde und 10 Min. nach TATinjektion im akuten Schock starb.

Sektionsbefund: Makroskopisch sind die Lebervenen stark mit Blut gefüllt., Histologisch findet sich Dilatation der Kapillaren. Die Leberzellbalken sind stark auseinandergedrängt und bilden ein netziges Gerüst. Die dilatierten Kapillaren sind stark mit Blut gefüllt und enthalten reichliche Mengen von Leukocyten. Besonders zahlreich sind die Leukocyten im Bereich der Pfortader. In einzelnen Teilen erscheinen die Kapillaren mit Leukocyten austamponiert. In anderen Teilen der Leber, besonders in der Nachbarschaft der Lebervenen sind die Leukocyten weniger auffällig. Die Leberzellen haben ein leeres vacuolisiertes Aussehen. Die meisten Leberzellen sind vergrößert, ihre Zellgrenzen sind deutlich, doch das Cytoplasma ist durchsetzt mit einer feinen Granulierung. Der Kern steht gewöhnlich in der Mitte der Zelle, färbt sich jedoch nicht tief an. Der Kern hat ein leeres Aussehen, sein Rand ist scharf, das Chromatin ist ersetzt durch ein feines Netz und durch ein paar verstreute Granula. In der Nähe der Lebervenen sind die Zellveränderungen stärker betont. Die Zellen sind größer als gewöhnlich, die Grenzen sind klar und scharf gefärbt. Der große Zelleib erscheint jedoch leer. In einzelnen Zellen sind die Kerne verschwunden, in einzelnen findet sich Kernpyknose. Der Zelleib hat ein schaumiges Aussehen und enthält staubartige feine Granula. Die Kapillaren enthalten bemerkenswert viele polymorphkernige, grobgranulierte Eosinophile. In einigen gut gefärbten Präparaten, in denen eine grobe Differenzierung möglich war, konnten bis zu 12% Eosinophile gezählt werden. Das Bindegewebe um die Pfortaderäste und die Gallengänge ist stark mit Leukocyten infiltriert.

Auch der Schnitt durch einen Pfortaderast erscheint oft als ein runder Leukocytenhaufen. Der Verfasser setzt diese Leukocytenanhäufung in Beziehung zu dem Absinken der Leukocytenzahl im peripheren Blut.

Auch in der Lunge fand D e a n Blutstauung, Leukocytose und Eosinophilie. Dabei teilweise Atelektase, teilweise Ueberdehnung und Zerreißung der Alveolen und geringes Oedem.

B u l l o w a und J a k o b i beschreiben folgenden Fall:

Ein acht Jahre altes Mädchen, das im Oktober 1928 Masern gehabt hatte, bekommt im November desselben Jahres Diphtherie. Der Hauttest gegen Pferdeserum war negativ. Auf die i. v. Injektion von 2000 EH Diserum traten Nausea, Erbrechen und besonders schwere Einatmung auf. Trotz Ausdehnung des unteren Rippen-

randes und Zerren der Sternokleidomasteidei tritt keine Ausdehnung des Brustkorbes auf. Trotz Epinephrin i. v., künstlicher und Mundbeatmung, Sauerstoffzufuhr durch das Bronchoskop hört die Atmung und später auch der Herzschlag auf. Bei der Autopsie fanden sich die Lungen mäßig gebläht, die Schnittflächen waren trocken. Die Leber wiegt 1100 g, und ist auf dem Schnitt trüb und braun. Mikroskopisch sind die Lungenalveolen weit und leer, ihre Wände dünn und teilweise geborsten. Das Bronchialepithel ist gleichmäßig tief gefältelt, die Lumina eng, stellenweise fast wie obliteriert. Einige zufällig angetroffene große arterielle Gefäße sind weit und mit reichlich Blut gefüllt. Die Leber: Ihre Läppchen sind undeutlich begrenzt durch ein paar enge Kapillaren, die nur ein paar Erythrocyten enthalten. An manchen Stellen erscheint eine Centralvene rund und vollkommen gefüllt mit Erythrocyten. Im Präparat finden sich im Allgemeinen keine deutlichen Kapillaren, oder sie erscheinen leer. Die Leberzellen sind groß, nicht zusammenhängend in den üblichen Bändern, sondern bilden ein unregelmäßiges Netzwerk. Ihr Cytoplasma ist grob granuliert, acidophil und ohne Glykogen. Die Kerne sind dunkel und klein, vollkommen acidophil. Die Kupfferschen Sternzellen sind nicht verändert. In den Pfortaderästen sind die Arterienäste eng, ihre Wände dick, keine deutlichen Lumina. Die Venenäste sind groß und rund, reichlich mit Blut gefüllt.

Aus rein klinischen Symptomen schließt U r b a c h auf eine Leberbeteiligung beim anaphylaktischen Schock und sagt in seiner Arbeit über Klinik und Therapie der allergischen Erkrankungen des Magendarmkanals und der Gallenwege, daß ein akuter „gastrischer" Kollaps unter anderem auch nach Serum-, besonders nach Tetanusseruminjektion beobachtet wird.

Einen Fall von langdauernder allergischer Krankheit mit Tod im protrahiert verlaufenden anaphylaktischen Schock hat B a h r m a n n genau untersucht und veröffentlicht. Wir entnehmen aus der Arbeit folgendes: Eine Frau, die mit 20 Jahren Gelbsucht gehabt hatte und mit 23 Jahren eine mehrere Wochen dauernde Augenerkrankung mit schwerer Schwellung und Rötung der Lider, litt seit dem 28. Lebensjahr im Anschluß an eine fieberhafte Halsentzündung an Husten mit manchmal blutigem Auswurf und vorwiegend nachts auftretenden asthmatischen Anfällen, auf die Asthmolysin gut einwirkte. Gleichzeitig konnten urtikarielle Hautsymptome beobachtet werden, und Ueberempfindlichkeitsprü-

fung ergab Allergie gegen Obst, Eier, Milch und Staub. Behandlung in der pneumatischen Kammer hatte keinen Erfolg. Im Blutbild fanden sich 20—30% Eosinophile. Im Alter von 33 Jahren traten plötzlich heftige Durchfälle mit Blut- und Schleimbeimengungen auf, dabei Schmerzen im ganzen Leib, Kreuzschmerzen und starke Gewichtsabnahme. Gleichzeitig verschwand schlagartig das Asthma.

Der Aufnahmebefund zeigt eine mittelgroße, asthenische, stark abgemagerte Frau. Gewicht bei einer Größe von 164 cm 40,0 kg. Linsengroße Exantheme der Gesichtshaut. Brustkorb starr. Tiefe Schlüsselbeingruben. Lungengrenzen fast unverschieblich. Ueberall über den Lungen Schachtelton und verschärftes Atemgeräusch. Druckschmerz im Leib dem Verlauf des ganzen Colon entsprechend. Im Blutbild 18% Eosinophile.

Genaue Darmuntersuchung ergab eine Colitis ulcerosa. Da die Behandlung (unter anderem Bluttransfusionen) keine Besserung ergab, wurde die von K a l k angegebene Serumschocktherapie in Anwendung gebracht. Nach Sensibilisierung am 37. Behandlungstag durch i. v. Injektion von 10 ccm Pferdeserum, wurde am 51. Behandlungstag zur Auslösung des Schockes ein Tropfeinlauf von 200 ccm Pferdeserum gegeben. Dabei trat erneuter Fieberanstieg auf, außerdem an beiden Füßen ein purpuraähnlicher Ausschlag, der sich langsam verlor. Die Beschwerden, besonders des Darmes, besserten sich wesentlich. Am 61. Behandlungstag plötzlich zwei Tage dauernder Temperaturanstieg. Dabei Zunahme der Atemnot. Ueber der ganzen Lunge fanden sich feuchte und trockene Rasselgeräusche. Am 68. Behandlungstag wieder typische Asthmaanfälle. Gleichzeitig lassen in ganz auffälliger Weise die Durchfälle nach. Das Asthma verstärkt sich zum Status Asthmatikus. Am 74. Behandlungstag erfolgt unter Kreislaufversagen der Exitus.

Die Temperatur lag außer den Fieberzacken bei der Sensibilisierung und dem Schock stets um oder unter 37,0. Der Puls schwankte bei normaler Temperatur um 120 und 130. Der Blutdruck war 120/85. Die Eosinophilen stiegen bei der Sensibilisierung von 18 auf 38%, beim Schock auf 60%.

Die Sektion ergab: Oblitirierende Perikarditis mit mäßiger Dilatation und Hypertrophie des Herzens, schwerer chronischer Blutstauung und mäßigem chronischen Lungenemphysem bei chronischer Bronchitis (Astma bronchiale) und fraglicher Peribronchitis. Chronisches Lungenödem; frischere beiderseitige fibrinöse Pleuritis und ältere Pleuraverwachsungen. Hämorrhagische Infarcierung des

Coecums und eines Teiles des Colon ascendens; sanguinolenter Erguß in der Bauchhöhle, mäßiger beidseitiger Hydrothorax. Schlaffe geringe chronische Milzschwellung mit Perisplenitis. Geringe chronische Nephrose mit leichter Atrophie der Nieren. Starke Blutstauung der Leber mit leichter seröser chronischer Perihepatitis. Cholelithiasis bei Erweiterung der Gallenblase und des Dukt. hepaticus. In beiden kleine facettierte Steine. Hyperplasie und Hämosiderose des Knochenmarks. Hypoplasie des Uterus. Rechtsseitiger Colloidknoten der Schilddrüse, doppelter linksseitiger Ureter.

Die Leber ist im Befund folgendermaßen beschrieben: mittelgroß (1490 g), etwas fest, Kapsel matt, von zahlreichen kleinfleckigen, fest anhaftenden Belägen bedeckt, Schnittfläche braunrot, Läppchenzeichnung durch gelbliche Peripherie und rotes Centrum deutlich ausgeprägt. Weites Klaffen der Gallenwege.

Histologisch fand sich eine ausgebreitete Periarteriitis nodosa. Die Lungen zeigte die für Asthma typischen Veränderungen mit eosinophiler Durchtränkung und Curschmannspiralen. Genau sei der histologische Leberbefund angegeben: Typischer frischer periarteriitischer Herd an einer Arterie von 200 μ Durchmesser. Zahlreiche Restzustände von Gefäßwandentzündungen an den größeren Arterien mit Ausbildung mehrerer Lichtungen, die, von neugebildeten Elastikaringen umsäumt und von Endothel ausgekleidet, weitgehend funktionstüchtig erscheinen. Auch ganz frische Recidive finden sich in derartig rekanalisierten Arterien. Die kleinen Glissonschen Dreiecke zeigen sich zu einem großen Teil weitgehend verändert. Ueberall findet sich eine mehr oder weniger starke Durchsetzung mit Eosinophilen, teilweise mit saftigen runden Kernen, während die Kerne sonst, wie auch im übrigen ganzen Körper, eine übermäßig starke Segmentierung zeigen. Wesentlich seltener werden die Glissonschen Dreiecke von gleichmäßig abgerundeten Granulomen mit Verdrängung des angrenzenden Lebergewebes eingenommen. Diese bauen sich neben zahlreichen Eosinophilen aus lockeren Zellen mit großen saftigen Kernen auf, die im ganzen strahlig angeordnet sind. Im Innern findet man, wenn auch erst nach Durchmusterung vieler Stufenschnitte, nekrotische Reste von Arterienwänden, denen große vielkernige Riesenzellen aufsitzen. Der Befund entspricht den der Mitteilung von Meyer-Dörken beigegebenen Abbildungen von Riesenzellgranulomen im Lebergewebe, deren Gefäßbeziehung jedoch verneint wird. Vereinzelt stößt man

auf ganz frische Medianekrosen kleinerer Arterien mit dichtester Eosinophilendurchsetzung auch des angrenzenden stark verkümmerten Lebergewebes. Hier, ganz offenbar im Anschluß an die Arterienerkrankung, ist die Wand des Pfortaderastes polsterartig bis unmittelbar unter die Intima von Eosinophilen durchsetzt und die Lichtung nahezu verschlossen. Auch die feineren Gallengänge sind stark geschädigt, ihre Lichtung ist verlegt, die Kerne der Epithelzellen sind pyknotisch. Bei Stufenschnitten erscheint zwar bald die unveränderte Arterie, während der Pfortaderast bis zu den kleinsten Verzweigungen weiterhin schwere Veränderungen zeigt, eosinophile Durchsetzung der stark durchfeuchteten und feinfaserig aufgelockerten Wand. Erfüllung der Lichtung mit reichlich Eosinophilen neben wenigen roten Blutkörperchen und vielfach Ausbildung mehrerer endothelbekleideter Kanäle innerhalb der von Eosinophilen und lockeren Zellen erfüllten Lichtung der erhaltenen elastischen Wandschicht. Am Lebergewebe ist nur eine kreislaufbedingte centrale Stauung und periphere Verfettung festzustellen.

Ueber Allergie und Lebererscheinungen ist in der Literatur folgendes bekannt:

Farmer und Loeb berichten über zwei Fälle von Oedema fugax mit Lebererscheinungen. Ein 25jähriger Mann, der anamnestisch bereits Ikterus gehabt hatte, erkrankt an Oedema fugax mit Appetitlosigkeit. Im Harn ist dabei Urobilinogen ++, Gallensäuren +++. Bei einem Mann mit anamnestischer Lues trat Quinckesches Oedem mit Ikterus auf. Im Harn war Urobilinogen +++, Gallensäuren ++, Bilirubin ++. WaR —. Bei einem nach 8 Tagen erneut auftretenden Anfall von Oedem trat wiederum Ikterus auf. Einen ähnlichen Fall kennt auch v. Bergmann. V. Vegh teilt folgenden Fall mit. Ein Patient, der oft allergische Symptome dargeboten hatte, erkrankt unter Appetitlosigkeit, Gelenkbeschwerden und Urtikaria. Dabei tritt Ikterus auf, Gastritis und Oedembereitschaft. Während der Erkrankung ist die Wassermannsche Reaktion positiv. Der Erkrankung waren vorangegangen ein 4 Monate dauernder Magendarmkatarrh und eine Angina follikularis.

Wie im Histamin- und anaphylaktischen Schock war auch hier eine geringe Wassermobilisation zu finden.

Andina konnte auf einen fast gleich verlaufenden Fall hinweisen, bei dem der katarrhalische Ikterus durch seine Begleitumstände als allergisch aufgefaßt werden muß.

Eiselsberg beschrieb drei Fälle, bei denen bestimmte Nahrungsmittel gefunden werden konnten, deren Genuß Gallenkrämpfe auslösten. Die betreffenden Nahrungsmittel blieben unschädlich, wenn das betreffende artspecifische Pepton vorgelegt wurde (Desensibilisation). Hierdurch wird die Theorie der allergischen Genese mancher Gallenkolik beweiskräftig unterstützt.

Lichtwitz hat ebenfalls Fälle von Ikterus mit Urtikaria gesehen. So erkrankte ein dreijähriger Knabe aus blühender Gesundheit heraus mit hohem Fieber, Conjunktivitis, Laryngitis, Bronchitis, heftiger Gastroenteritis, Leberschwellung mit Ikterus, und ausgedehnter hämorrhagischer Untikaria. Kurz vor dem Ausbruch der Kankheit hatte das Kind einen toten Spulwurm entleert, lebende Askariden waren mehrfach abgegangen. Lichtwitz glaubt, daß Sensibilisierung und Antigen von dem Spulwurm ausgegangen sind.

Izard- Mazière et Pons beschreiben 12 Fälle eines infektiösen oder parasitären Krankheitsbildes, die innerhalb eines Jahres in Form kleiner Epidemien aufgetreten waren. Der Verlauf war subakut mit unregelmäßigem, gewöhnlich intermittierendem, manchmal progredientem Fieber bei hochgradiger Beteiligung des Allgemeinbefindens. Weiter wurden Schmerz im Oberbauch und hochgradige Leberschwellung gefunden. Meteorismus mit Subikterus, Obstipation mit Appetitlosigkeit und nächtliche profuse Schweiße. Milzvergrößerung war nicht vorhanden. In drei Fällen trat ein kurzdauerndes papilläres urtikarielles Exanthem auf. Im übrigen fand sich bei starker Anämie, hochgradige Eosinophilie (50%). WaR und Kahn waren stark positiv bei fehlendem Anhalt für Lues. Ein Patient starb. Da aber keine Sektion gemacht werden konnte und die übrigen Untersuchungen zu keinem Ergebnis führten, blieb das Krankheitsbild und seine Aetiologie ungeklärt.

Singer glaubt, daß schrankenlose Eiweißnahrung die erkrankte und wenig resistente Leber schädigen kann. Klinik und Literatur haben ihn dazu geführt zu glauben, daß charakteristische Schmerzanfälle mit Leberschwellung und allgemeinem Kollaps und blitzartigen Krisen große Aehnlichkeit mit anaphylaktischen Krisen beim Fleischfresser haben. Im Verlauf von Proteinkörperbehandlung hat er solche Schmerzattacken erlebt.

Zum Schluß seiner Arbeit schreibt er, daß Schockwirkung auf die Leber mit angedeutetem oder ausgesprochenem Ikterus, manchmal recht schwere Erkrankungen unter dem Bilde der Cholecysto-

pathien oder Cholangitiden Ereignisse waren, die im Kriege auch bei vorher gesunden, nicht durchseuchten Soldaten unmittelbar im Anschluß an Schutzimpfungen recht häufig gefunden wurden. Diese Ereignisse sind als anaphylaktische oder allergische Allgemein- oder Organreaktion aufzufassen, und kopieren oft mit photographischer Treue die Krisen bei den Erkrankungen des Gallensystems.

Henschen hat in einem großen Referat über die Bedeutung der Leber in der Chirurgie berichtet. In Punkt 6 seiner Arbeit spricht er über Leber und Anaphylaxie, und zwar daß es häufig anaphylaktische Reaktionen der Leber selbst gibt, erkennbar an einer Schwellung des Organs, Bluteosinophilie, Störung der Teilfunktionen der Leber bei der Funktionsprüfung, Begleitikterus und begleitenden idiosynkratischen Fernsymptomen, wie Migräne, Leberasthma, Menière und urtikariellen Erscheinungen.

Bei allergischen Leberschwächlingen könne dies Organ zum Ausdrucksort des Schockes oder zum alleinigen Schockorgan werden. Die unter dem Bilde einer Leber- oder Gallenkrise auftretenden Organreaktionen nach Proteinbehandlung diabetischer oder nichtdiabetischer Leberleute und die im Anschluß an Schutzimpfungen oder Bluttransfusionen auftretenden schockartigen subikterischen oder ikterischen Leberkrisen müßten mit Anaphylaxie in Zusammenhang gebracht werden.

Er verweist auf Kugelmann, der bei Allergikern pathologische Funktionszustände aufgezeigt hat, und eine gesteigerte Empfindlichkeit für schädliche Einwirkungen. Ferner sollen Personen mit allergischer Ueberempfindlichkeit oder erhöhter Vagusreizbarkeit oder mit sympathicoadrenaler Schwäche leichter oder in höherem Maße zu Leberkongestionen disponiert sein.

Auch Stroebe konnte nach allergischer Hauterkrankungen Leberschäden feststellen und zwar bei 9 von 10 untersuchten Fällen.

Lebererscheinungen bei experimenteller Anaphylaxie.

Experimentell sind über die Beziehungen von Allergie und Anaphylaxie zur Leber bereits viele Arbeiten gemacht worden, sowohl von französischer, amerikanischer als auch von deutscher Seite. Eine wichtige Erkenntnis dabei ist, daß schon bei der Sensibilisierung morphologische Erscheinungen zu beobachten sind, die denen der Anaphylaxie ähnlich sind, und sich vorwiegend nur durch den Grad der Schwere unterscheiden.

So hat Ryang den Einfluß von Fremdeiweißinjektionen auf die feinere Struktur der Leber untersucht an unvorbehandelten, sensibilisierten, anaphylaktischen und desensibilisierten Kaninchen. Seine Befunde zeigen in den Gruppen 2—4 trübe Schwellung, vermehrte Granulabildung. Karyolysis, teils Kernschwund der Leberzellen. Der Golgiapparat und die Mitochondrien sind verringert, teils staubig zerfallen. Elastika und Bindegewebe zeigen nur geringe Veränderungen. Die Gitterfasern sind jedoch offensichtlich verdickt und gebrochen. Die Befunde in den Gruppen 2—4 unterscheiden sich nur in der Schwere der Erscheinungen, die in der 2. Gruppe geringgradig sind, bei 3 deutlich sind; bei 4 waren die stärksten Erscheinungen bei Tötung des Tieres 24 Std. nach dem anaphylaktischen Schock. Bei Tötung des Tieres zwei Tage nach dem anaphylaktischen Schock begann die Leber wieder ein normales Erscheinungsbild zu bekommen.

Aehnliche Untersuchungen hat Jelin unternommen. Er verglich Lunge und Leber von sensibilisierten und anaphylaktischen Kaninchen. Die Lunge zeigte bei Sensibilisierung normale Größe, Hyperäme, Infiltration mit Polyblasten und Makrophagen und Fibroblasten. Die Alveolarsepten sind verbreitert. Die erweiterten Kapillaren haben einen Gefäßmantel von Lymphocyten. Bei Anaphylaxie fand sich starke Blähung, keine Infiltration, zerrissene Alveolarsepten und Oedem. Die Leber zeigt bei Sensibilisierung gelbliche, lehmige Farbe, Gefäß- und Kapillarerweiterung, das Protoplasma ist glasig und glykogenreich. Bei Anaphylaxie: Hyperämie und Erweiterung der Lebergefäße und Kapillaren. Blutergüsse und Nekrosen. Das Protoplasma hat nicht mehr das glasige Aussehen. Es scheint mehr normal zu sein. Kein Glykogengehalt.

(Jelin glaubt im übrigen, daß die Glykogenausschüttung aus der Leber ins Blut den anaphylaktischen Schock hervorruft, denn im Schock ist im Blut vermehrt Glykogen nachweisbar, aus der Leber ist es verschwunden. Ferner soll intracardiale Glykogeninjektion einen typischen anaphylaktischen Schock erzeugen, bei dem auch die histologischen Befunde den oben angeführten entsprechen. So hat die Leber ausgesprochen nekrotische Stellen).

Diese Befunde werden durch folgende Arbeiten ergänzt. Cornil und Mosinger untersuchten die Leberveränderungen im Gefolge von intraperitonealen artfremden Seruminjektionen. Die Tiere bekamen alle 3—4 Tage eine Injektion von 10 ccm verjährtem Antimeningococcenserum. Die Tiere erhielten dabei 1—13

Injektionen und starben z. T. spontan, z. T. wurden sie so getötet, daß man die Entwicklung der anatomischen Veränderungen zeitlich in ihrer Entwicklung verfolgen konnte. Es fanden sich 2 Erscheinungsformen: a) Tiere ohne Nekrosen, b) Tiere mit Nekrosen.

a) Tiere ohne Nekrosen zeigten deutliche Vasodilatation und Leberödem. Die Tiere dieser Gruppe waren alle unter den Zeichen der heftigsten Reaktion gestorben. Hyperergie hatte zu überstürzter und zu starker Reaktion geführt.

b) Die Tiere mit Nekrosen sind zum größten Teil nicht spontan gestorben (darunter auch die mit 11 und mehr Injektionen). Es fanden sich centrale inselförmige Nekorsen, die, je öfter das Tier gespritzt war, desto stärker und zahlreicher waren. Meist waren sie nur mikroskopisch zu erkennen. In einem Fall war ein Drittel der Leber untergegangen. Die Nekrosen waren teils erythrophil, teils infiltriert. Das außernekrotische Gewebe war nicht im geringsten geschädigt. Weiter fand sich Stauung. Die Kupfferschen Sternzellen sind angeschwollen und zeigen Proliferation unter Bildung von kleinen histiocytären intratrabekulären Inseln.

Weiter berichten Cornil, Mosinger und Olmer von Leberuntersuchungen an Kaninchen, die im Verlauf von 6 Wochen 2 Injektionen Hammelblutextrakt pro Woche intraperitoneal bekamen. Die Tiere wurden nach der 3., 5. und 6. Woche getötet. Es fanden sich inselförmige Lebernekrosen und Knötchen, die Pseudotuberkeln sehr ähnlich waren. Bei den nach 6 Wochen getöteten Tieren fanden sich präcirrhotische Zustände.

In ihrer Arbeit verweisen sie ferner auf Fischler und Hjärre, die experimentelle inselförmige Nekrosen der Leber durch wiederholte artfremde Eiweißeinspritzungen hervorrufen konnten. Sie fanden weiter, daß Chloroformnarkosen und andere Schädigungen die Entstehung der Nekrosen befördern. Aehnliche Befunde soll auch Wells bekommen haben, ja bis zur Entstehung experimenteller Cirrhosen.

Martin und Croizat fanden bei Kaninchen im anaphylaktischen Schock nach einmaliger Auslösung nur in einigen Fällen Chondriolyse der periportalen Zellen und zwar ringförmig oder keilförmig, wobei die Basis des Keils an einer dilatierten Kapillare lag. Darumherum Blutungen bei angedeuteter Chondriolyse. Die Chondriome der Sternzellen sind faserig. Der einmalige plötzliche Schock, der in wenigen Minuten zum Tode führt, ruft im Allgemei-

nen nur wenige Erscheinungen hervor. Bei Tieren, die im protrahierten Schock starben, fanden sich die aufgeführten Befunde regelmäßig. Bei Tieren, die 4 Stunden nach dem Schock starben, fanden sich die obigen Befunde, bei Tieren, die 50 Stunden nach dem Schock starben, zeigte die Leber deutlichen Kernschwund und Erweiterung der Kapillaren. Bei Tieren, die 8—14 Tage nach dem Schock starben, waren die Leberveränderungen ausgedehnt.

P. de Boissezon kommt zu den gleichen Ergebnissen. Der Golgiapparat ist in den centralen Läppchenanteilen aufgesplittert, die Kapillaren weit, darin sehr viele eosinophile Leukocyten. Im übrigen centrolobuläre Verfettung mit Glykogenschwund, starke Eisenspeicherung im Retikuloendothel und Leberepithel. Die Leberzellen um die Lebervenen sind hell.

Apitz hat in seinen Versuchen über anaphylaktische Organveränderungen bei Kaninchen folgende Leberbefunde erhalten: Im akuten Schocktod stärkste Schwellung der Leberzellen, Ueberfüllung der Kapillaren. Die Leberzellen zeigen wabigen Aufbau und haben große Aehnlichkeit mit Pflanzenzellen angenommen. Ein bröckliger Wandbelag und flockige Protoplasmamassen sind die einzigen Teile des Zelleibes, die sich anfärben lassen. Im übrigen ist die Zelle, abgesehen von dem sehr blassen Kern, optisch leer, auch bei Fettfärbung. Deshalb die Diagnose Hydrops der Leberzellen.

Beim protrahierten tödlichen Schock: acinocentrale herdförmige Nekrosen. Feintropfige Verfettung der Nekrosen am Rand dort, wo auch Karyolysisbilder auftreten. Im Gebiet der Nekrose zeigen die Sternzellen auch Kapillarendothelien eine leichte Pyknose der Kerne, aber nichts von Kernzerfall. In späteren Stadien entwickelt sich eine reaktive Wucherung histiocytärer Elemente in der Umgebung. Apitz verweist darauf, daß die beschriebenen Nekrosen auch von Fränkel, Vaubel und Hajos und Boughton gefunden wurden, und daß Callaway bei Hunden solche acinocentralen Nekrosen durch 10—30 Min. dauernde Verlegung des Blutabflusses aus der Leber erzeugen konnte. Die Nekrosen traten auch erst im Laufe der nächsten drei Tage auf. Auch Schwartz und Bieling sahen bei schwerer venöser Blutüberfüllung ähnliche Bilder.

Weiter fand Apitz bei Kaninchen, die durch 3 subkutane, 5 intraperitoneale und eine intravenöse Injektion von je 2 ccm Pferde-

serum in Abständen von 5—6 Tagen sensibilisiert worden und nach einem Intervall von 32 Tagen durch eine intracutane Injektion von 0,25 ccm Pferdeserum anaphylaktisch gemacht worden waren, hydropische Schwellung der centralen Läppchenpartien, kleinste centrale Nekrosen, mit starker reaktiver Wucherung histiocytärer Elemente und Leukocytenzerfall und randlicher Zuwanderung intakter Gelapptkerniger. Die periportalen Felder zeigen starke Infiltration histiocytären Charakters, so daß sie vollrund erscheinen. Die Portalvenen weisen stellenweise polsterartige Verdickung der Intima auf; die Infiltrate, die verschiedentlich auch in das benachbarte Lebergewebe übergreifen, sind aus großen Lymphocyten und Histiocyten zusammengesetzt. Stauungshyperämie und Verfettung der Leberzellen sind nicht zu sehen.

Auffallend sind zwischen den Leberzellbalken gelegene Infiltrate, die als, durch Entwicklung promyelocytenartiger Formen, aus Sternzellen entstanden, angesehen werden müssen. Aehnliche Befunde, wenn auch nicht auf rein anaphylaktischer Grundlage, haben auch Siegmund, Epstein, Pentimalli und Arndt erhalten. Die Befunde von Cornil und Mosinger bestätigt auch Weatherford, indem er beim Hund im akuten Schock arterielle Druckverminderung, Steigerung der Lymphsekretion, Schwellung der centralen Leberzellen und Blutstauung der Leber fand und beim protrahierten Schock schwere Parenchymschäden, Veränderung der Chondriome und Nekrose, weiter Stase der Kapillaren, hyaline Thromben, Endothelwucherung und Eisenspeicherung.

Jaffé und Pribram fanden beim Hund Hyperämie der Abdominalorgane besonders der Kapillaren, die gern mit Blutungen kombiniert waren. Konstant fanden sich Zellalterationen der Leber und Nieren, die stark von der Zeit abhängig waren, die das Tier nach dem Schock gelebt hatte. Stärkste Hyperämie beim akuten Schocktod vorwiegend in Dünndarm und Leber, während Magen und Mastdarm fast gar nicht, der Dickdarm etwas stärker davon betroffen waren. Ging das Tier schnell zugrunde im Verlauf weniger Stunden, so waren die Leberkapillaren enorm gefüllt und die Leberzellen zeigten vorwiegend in den Acinuscentren schwere degenerative Veränderungen bis zum völligen Zerfall.

Ging der Hund im protrahierten Schock zugrunde, so fanden sich in den mittleren Acinuspartien mehr circumscripte, von der weniger geschädigten Umgebung sich scharf abhebende Nekroseherde, die aus Zelltrümmern und pynoktischen Kernresten bestehen.

Böhmig fand bei Kaninchen, die nach Injektion einer weitgehend subletalen Dosis von Streptokokkenlebendkulturen an einem verzögert eintretenden Schock zugrundegingen, auffällige Anhäufung und Zerfall von polymorphkernigen Leukocyten in Lunge, Leber und Milz. Gleiche Ergebnisse erhielt er bei homologer und heterogener Antigenbehandlung. Nur bei Vorbehandlung mit Pferdeserum konnte er auch Nekrosen sehen.

Vaubel experimentierte mit Kaninchen und fand Veränderungen des periportalen Bindegewebes. Um die kleinen und mittelgroßen Gefäße und Gallengänge finden sich vermehrt Zellen im aufgelockerten Bindegewebe: reichlich große Lymphocyten und andere histiocytäre Elemente mit grobblasigen Kernen. Die Kapillaren sind etwas erweitert, die Sternzellen sind deutlich angeschwollen, ragen in das Lumen der Kapillaren hinein und lösen sich z. T. ab. In den Kapillaren sind die kernhaltigen Elemente deutlich vermehrt. Bei einem Versuchstier fanden sich deutlich umschriebene Nekroseherde, in denen die Leberzellen nicht mehr zu erkennen sind. Im übrigen geringe Anfärbbarkeit der Kerne und Karyorrhexis, Verwaschenheit der Zellstruktur, Stauung und Atrophie der Läppchencentren mit Auftreten von Fettropfen. Bei Spritzung sehr hoher Dosen fanden sich in der Wand und in den Lumina der Venen und Kapillaren aber auch zwischen den Leberzellbalken als hyaline Thromben gedeutete Gebilde.

Weil (cit. nach Jelin) fand ausgesprochene Leberentzündung und degenerative Veränderung der Parenchymzellen. Und Longcope fand periportale Zellinfiltration und Uebergang in Bindegewebswucherung. Er hielt das für milde Formen der Lebercirrhose.

Heinlein und Muschalik machten wiederholte Eigenseruminjektionen beim Kaninchen und fanden in der Kaninchenleber, daß viele Zellen groß und blaß sind und ihr Protoplasma wie ausgelaugt. Dabei oft kleine Klümpchen in den Zellen, kleinste Lebernekrosen. Weiter Proliferation, Vergrößerung, Schwellung und Abhebung der Retikuloendothelien.

Der Unterschied zur parenteralen körper- und artfremden Eiweißzufuhr ist nur quantitativ, nicht qualitativ. Sato fand Leberparenchymnekrosen, erklärt sie aber durch Thrombose der Leberkapillaren.

Heinlein fand manchmal eklampsieähnliche Bilder: die Leberzellen sind groß und geschwollen, das Protoplasma ausgelaugt,

die Kerne gut erhalten. Dabei noch größere und kleinere Nekrosen. Nach mehrmaliger Injektion von Shigavaccine kommen ebenfalls eklampsieähnliche Leberzellnekrosen zustande. In einer weiteren Arbeit gab Heinlein mit Pferdeserum vorbehandelten Kaninchen die Erfolgsdosis in die Leber. Hämorrhagien fand er auch bei den Kontrolltieren, eine allergische Entzündung jedoch nur bei den sensibilisierten Tieren. Anaphylaktische und gewöhnliche Entzündung unterscheiden sich nur durch die Schwere des Zustandes und Infiltration mit Eosinophilen.

Andrewes (cit. nach Dean) hat die Leukocytenvermehrung in allergischen Organen untersucht und gefunden, daß ihre Vermehrung gegenüber den Kontrolltieren in der Lunge das 3—5fache, in der Leber in einem Fall das 10fache ausmachte. Weil fand in seinen Untersuchungen beim Hund, daß die Leber das einzige Organ ist, das deutliche Kongestion zeigt, sie ist stark geschwollen, ihre Farbe ist intensiv cyanotisch; vom Schnitt fließt viel Blut. Auch mikroskopisch zeigt die Leber starke Stauung und trübe Schwellung verschiedenen Grades, starke Vacuolenbildung und unscharfe Zellgrenzen. Ein Präparat zeigt hochgradige Nekrosen.

Anaphylaxie und Entzündung.

Wenn wir nun alle diese Befunde vergleichen mit den Entzündungsversuchen, wie sie von Rößle und seiner Schule gemacht wurden und zwar unter besonderer Berücksichtigung des Zeitfaktors, d. h. der Tötung des Tieres nach dem Schock, so können wir in gewisser Beziehung eine Aehnlichkeit feststellen. Der Ablauf der Entzündung war charakterisiert durch: Praestase, Stase, seröse Durchtränkung der Randteile bei Anämie der inneren Teile und Auswanderung der weißen Blutzellen aus den Gefäßen. Die Arbeiten der Rößleschen Schule zeigen weiter, daß die allergische Entzündung gleich abläuft, nur ihr Beginn ist viel schneller und heftiger, ihre Dauer aber verlängert. Genau so könnte man bei dem akuten allergischen Schock, bei dem der Körper nicht auf eine örtliche, sondern allgemeine Antigenreaktion antworten muß, von einem Versuch zur Stase sprechen, der beim Kreislauf mit seinen verschiedenen Druckverhältnissen und Sperrvorrichtungen zu einer Stauung führen muß, die sich auf Grund der anatomischen Verhältnisse am deutlichsten in der Leber zeigen muß. (Siehe die später aufgeführten Versuche von Mautner und Pick.) Auch die seröse Durchtränkung als

zweites Stadium der Entzündung kommt sowohl im Experiment (siehe Apitz), als auch in dem klinischen Fall von Bahrmann gut zum Ausdruck. Hat nun der Körper mehr Zeit zur Antwort auf den Reiz des Antigens gehabt wie im protrahierten Schock, so sehen wir die zellige Reaktion: eine Ansammlung der Leukocyten mit Ueberwiegen der Eosinophilen als Zeichen der allergischen Entzündung, ihr Auswandern in die umliegenden Gewebe und weiter eine Bewegung der histiocytären Elemente (Dean, Andrewes, Apitz usw.). Die cirrhotischen oder praecirrhotischen Zustände könnten dann vielleicht als Heilung der allgemeinen anaphylaktischen Entzündung angesprochen werden (Longcope, Cornil, Mosinger und Olmer).

Bei derartigen Ansichten wäre die anaphylaktische Entzündung nicht eine Organentzündung, sondern eine allgemeine Gefäßentzündung, denn diese haben als erste auf das Antigen zu antworten, wofür die Untersuchungen sprechen, die nicht an einzelnen Organen gemacht wurden, sondern sich möglichst mit allen Organen befaßten.

Die beschriebenen Veränderungen der parenchymatösen Organe müssen dann als Begleiterscheinungen angesehen werden, die je nach der Empfindlichkeit des betreffenden Organes schwächerer oder stärkerer Natur sind. Die gefundenen Organveränderungen sind ja auch nicht irgendwie spezifisch charakterisiert, sondern können auch in gleicher Weise durch andere Schädigungen hervorgerufen werden. So beobachtete Luft bei Hypoxämie centrale Lebernekrosen, mit Leukocyteninfiltrationen und Verfettung. In der Niere fand sich dabei Degeneration bis zu schweren Epithelnekrosen, im ZNS schwere Degeneration der Ganglienzellen in der Medulla oblongata, den Stammganglien und im Kleinhirn (siehe auch Callawey und Schwartz und Bieling bei Apitz). In der menschlichen Pathologie wird über derartige Befunde von Wätjen berichtet.

Es liegt auf der Hand, daß die angeführten anatomischen Leberbefunde auch mit funktionellen Störungen einhergehen müssen. Dies konnte experimentell gut erhärtet werden. P. d. Boissezon wies auf die überstürzte Funktion der Leber hin, die sich in der Eisenspeicherung, in der Verfettung und dem Glykogenmangel widerspiegelt. Pick und Haschimoto konnten völliges Versagen der fermentativen Leberfunktionen feststellen. Der Wasserversuch zeigte gehemmte Ausschwemmung. Simons und Wells (cit. nach Manwaring) zeigten, daß anaphylaktisches Blut seine Ge-

rinnungsfähigkeit verliert. R u m p f (cit. nach Manwaring) fand, daß die Harnstoffsynthese aus Ammonlaktat bei Durchströmungsversuchen am isolierten Organ nach Zusatz von spezifischem Antigen nachläßt. Bei tröpfenweisem Zusatz zum Blut normaler Meerschweinchen bei der Durchspülung sensibilisierter Lebern entsteht kein Schock. Weiter wurde auch Stop der Gallensekretion gefunden (Paul und Roth).

Ueber die aktive Rolle der Leber im Schock.

M a n w a r i n g hat durch eine Reihe von Versuchen bewiesen, daß die Leber für den Hund das Schockorgan ist, das heißt ohne die Leber bekommt der Hund keinen Schock. Er stellt sich den Schockmechanismus folgendermaßen vor. Durch die Zufuhr artfremden Eiweißes wird die Leber als solche überempfindlich gemacht, sensibilisiert. Trifft nun das Antigen die sensibilisierte Leber, so werden dort histaminähnliche Stoffe frei, die in den Kreislauf gelangen und dort Kontraktion der kleinen Venen bewirken und zwar vorwiegend in der Leber. Dadurch entsteht die abdominale Stauung und der arterielle Druckabfall und zwar auf Grund der viel zu geringen Blutzufuhr zum Herzen. Exstirpation der Leber oder Unterbindung der Pfortader unter Umleitung des Pfortaderblutes in die Lebervenen läßt den Schock nicht eintreten. Lösung der Unterbindung löst den Schock sofort aus. Ein Hund mit Eckscher Fistel läßt sich überhaupt nicht sensibilisieren, da das applizierte Eiweiß nicht durch die Leber geht. Bei Zufuhr des Antigens ist deshalb keine Spur von anaphylaktischen Zuständen, keine Eosinophilie bemerkbar. Auch können Meerschweinchen mit dem Blute sensibilisierter Eckhunde nicht anaphylaktisch gemacht werden.

Wurde bei sensibilisierten Hund eine Ecksche Fistel angelegt, so traten bei Reinjektion deutliche Schockerscheinungen auf. Der Hund mit umgekehrter Eckfistel jedoch zeigt eine verstärkte Reaktion — sogar mit Conjunktivitis —, denn alles Blut muß durch die Leber und das Antigen wird nicht verdünnt.

Beim leberlosen Tier finden sich auch keine Darm- oder Harnblasenreaktionen beim Versuch, einen anaphylaktischen Schock auszulösen.

Daß für die Entstehung der anaphylaktischen Symptome histaminähnliche Stoffe verantwortlich seien, schloß Manwaring daraus, daß Histamin genau dieselben Symptome des anaphylaktischen

Schockes hervorrufen kann und zwar auch beim leberlosen Tier, während jedoch Peptone bei diesen nur einen schwachen und Eiweiß gar keinen Schock hervorrufen kann.

Daß die Anaphylaxie an Vorgänge in der Leber und nicht im Blut gebunden sei, begründet er außer den oben angeführten Versuchen damit, daß eine entblutete und gründlich mit Ringerlösung gespühlte Leber eines sensibilisierten Hundes bei Durchspülung mit antigenhaltigem Blut eine Reaktion zeigt. Wird eine normale Leber mit dem Blute eines sensibilisierten Tieres durchspült, dem Antigen zugesetzt ist, so bekommt man keine Reaktion. Diese passive Anaphylaxie tritt erst auf nach einer gewissen Zeit, in der das Blut die Leber sensibilisieren konnte. Sodann zugesetztes Antigen wird den Schock auslösen. Wird weiter die Leber eines sensibilisierten Tieres in den Kreislauf eines normergischen Tieres eingeschaltet, so bekommt das Tier einen typischen anaphylaktischen Schock.

Daß der akute anaphylaktische Schock durch die abnormen Druckverhältnisse, die durch die Lebervenensperre bedingt sind, hervorgerufen wird, geht klar aus den Versuchen von Hepler, Opal und Simonds und von Pucinelli hervor. Erstere fanden bei Anlegen einer Lebervenensperre einen arteriellen Druckabfall von 35—75%. Werden nun herzwärts der Sperre äquivalente Mengen physiologischer Kochsalzlösung injiziert, so steigt der Blutdruck wieder. Pucinelli fand, daß nach Unterbindung der Lebervenen beim Kaninchen und Ueberleitung des Blutes in die Jugularvenen oder Nierenvenen niemals ein arterieller Druckabfall im Schock hervorgerufen werden kann. Gerade dieser Versuch ist sehr beweisend, da hier nicht ein eventueller Ausfall der Leberfunktion als Ursache für ein Ausbleiben der Reaktion angenommen werden kann, denn beim Kaninchen ist die Leber für das Eintreten des Schockes nicht notwendig. Auch ein leberloses Kaninchen wird auf ein zugeführtes Antigen einen Schock bekommen (Kahn und Mirsky, Unger).

Barcroft hat versucht, die Blutstauung quantitativ zu erfassen. Er konnte zeigen, daß die Blutdepots eines Organismus durch Venenkontraktionen geschlossen werden können. So haben die Lebervenen der Fleischfresser einen besonderen Muskelapparat, durch den etwa 1500 ccm Blut zurückgehalten werden können. Die Kontraktion der Lebervenen findet bei der Verdauung statt. Der Schließapparat ist aber auch allergisch empfindlich und stellt beim Hund, aber auch beim Menschen (besonders bei Kindern) das domi-

nierende Schockorgan dar, er erfährt die stärkste Reizung im anaphylaktischen Schock.

Die übrigen Organstörungen im Schock können aber nicht zu Lasten der Lebervenensperre und damit des arteriellen Druckabfalles gehen, da z. B. die Harnblase, die sich im anaphylaktischen Schock kontrahiert, bei alleinigem arteriellen Druckabfall sich dilatiert. Die Kontraktion im Schock muß auch den histaminähnlichen Stoffen zugeschrieben werden, da Histamin sowohl beim normalen als auch beim leberlosen Tier dieselbe Reaktion hervorruft (Manwaring).

Von den oben aufgeführten Versuchen kann man nicht auf andere Tiere oder gar den Menschen schließen, denn bei den einzelnen Organismen ist das Schockorgan verschieden. Beim Hund ist die Leber das Schockorgan, beim Kaninchen und Meerschweinchen aber die Lunge (z. T. beruht dies auf der verschiedenen Anatomie und Physiologie der Gefäße, nach Mautner und Pick). Stets war jedoch die Leber, und das gilt auch für den Menschen, eindeutig am Schock beteiligt und zeigte anatomische und funktionelle Störungen.

Daß diese Störungen nicht immer gleicher Natur und Stärke sind, hängt einmal mit dem Applikationsort des Antigens zusammen (Kämmerer). Auf dem Luftweg wird das Antigen die Lunge treffen und Asthma hervorrufen, auf dem enteralen Weg die Leber und damit zu Eiweißstoffwechsel und Wasserhaushaltsstörungen führen. Veränderung des Schockes durch Veränderung des Applikationsortes des Antigens konnten auch Domingo und Reinhals nachweisen. Sie fanden beim Hund durch Injektion in die Arteria carotis sofortige cerebrale Folgen, durch Applikation in die Arteria femoralis fast keine Erscheinungen. Beim Kaninchen bei Injektion in die Pfortader leichte Symptome von 5—10 Min. Dauer. Bei Injektion in die Jugularis Schocktod, bei Injektion in die Karotis tonisch-klonische Krämpfe. Weiter summieren sich Anaphylaxie und anlagemäßige oder erworbene Störungen in ihrer Wirkung (Fischler und Hjárre und Kämmerer).

Die Schwierigkeiten beim Vergleich der Tierexperimente mit den Obduktionsbefunden liegt darin, daß der Schock an sich selten ist, und die Organveränderungen im akuten Schock, in dem die meisten gestorben sind, mit Ausnahme der Stauung ganz geringer Natur sind. So ist bei den meisten bekannten Fällen von einer genaueren Untersuchung abgesehen worden. Auch Sektionen wurden

nur selten gemacht (siehe die Publikation fast sämtlicher bekannter Fälle durch Lamson).

Die wenigen vorhandenen Sektionsbefunde dürften aber im Zusammenhang mit den zahlreichen klinischen Ergebnissen genügen, zu beweisen, daß die Leber bei der Anaphylaxie und Allergie stets in starkem Maße beteiligt ist. Sie wird als empfindliches epitheliales Organ leicht durch die Gefäßreaktionen, die bei Anaphylaxie und Allergie auftreten, und durch die Entzündung geschädigt. Wie groß diese Empfindlichkeit sein kann, geht allein daraus hervor, daß ein kurzdauernder Spasmus durch Schreck oder Aerger genügt, um einen deutlichen Ikterus hervorzurufen.

Nun zur Frage des Zusammenhanges der von uns beobachteten akuten gelben Leberatrophie und der vorausgegangenen Serumkrankheit.

Die Aetiologie der akuten gelben Leberatrophie ist sehr mannigfaltig und soll im Einzelnen hier nicht aufgeführt werden. Grundlegend für die Beurteilung unseres Falles ist die Tatsache, daß im Allgemeinen, mit Ausnahme einiger stark wirkender Gifte, mehrere Ursachen und Schädigungen zusammenkommen müssen, um zum Leberzusammenbruch zu führen . Als grundlegende Schäden seien genannt anlagemäßige Leber- oder Gefäßschwäche, Narkosen, Infekte, Hunger oder Magendarmerkrankungen. Auf diesem Boden kann bei erneuter Leberbelastung eine akute gelbe Leberatrophie entstehen.

Wichtig ist ferner die Ansicht G. v. Bergmanns, daß ein einmaliger Leberschaden zur akuten gelben Leberatrophie führen kann, auch wenn er vielleicht jahrelang latent geblieben ist, und als solch einmaliger Leberschaden kann die anaphylaktische Leberbeteiligung unbedingt angesehen werden. Bei dem von uns aufgeführten Fall hat vielleicht auch eine Magendarmschwäche oder Gefäßstörung bestanden, die sich anatomisch durch ein altes vernarbtes Ulkus manifestierte. Sonstige Störungen konnten nicht festgestellt werden.

Daß die akute gelbe Leberatrophie aber ausgelöst wurde durch die Serumkrankheit, ist für unseren Fall wahrscheinlich, da die zeitlichen Zusammenhänge durch klinische Symptome gewahrt sind und die Leberatrophie auf Grund des anatomischen Bildes nicht älter als die Serumkrankheit sein kann. Wir haben uns vorzustellen, daß der Mensch nur gering sensibilisiert war, und daß es durch die Ana-

phylaxie zu Erscheinungen gekommen ist, wie sie Martin und Croizat oder Boissezon beschrieben haben, die sich dann zur Atrophie weiter entwickelt haben.

Der protrahierte Schock kann an sich nicht lange bestanden haben, da es sonst zu stärkeren Gefäßveränderungen und Eosinophilie gekommen wäre.

Auf den Zusammenhang von Allergie und Symptomen des ZNS soll im Rahmen dieser Arbeit nicht eingegangen werden. Es sei nur auf die zusammenfassenden Arbeiten von Vogel und Demme und die dort aufgeführte französische Literatur hingewiesen.

Zusammenfassung.

Es wird ein Fall von akuter gelber Leberatrophie berichtet, der im Anschluß an eine Serumkrankheit nach Tetanusantitoxininjektion aufgetreten ist.

Im Anschluß daran werden zwei persönliche Mitteilungen von Kollegen veröffentlicht, die nach TATinjektion Lebererscheinungen aufwiesen.

Auf Grund des Schrifttums über die Beziehungen zwischen Anaphylaxie, Allergie und Lebererscheinungen bzw. patholog.-anatom. Leberbefunden und auf Grund der experimentellen Ergebnisse bei Anaphylaxieversuchen wird angenommen, daß die beobachtete akute gelbe Leberatrophie mit der Tetanusantitoxininjektion in kausalem Zusammenhang steht.

Schrifttum.

Andina: Klin. Wschr. 1937 I. 443.
Andrewes: zit. nach Dean.
Apitz: Virch. Arch. 289. 1933.
Bahrmann: Virch. Arch. 296. 1935.
Barcroft: Zit. nach Lichtwitz.
Böhmig: Beitr. path. Anat. 93. 303. 1934.
Boissezon: C. r. soc. biol. 1934. 116. S. 500.
Bullowa—Jakobi: Arch. int. med. 46. 1930.
Bergmann: Verh. d. Ges. für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. IX. Tag. Berlin 1929.
Cornil und Mosinger: C. r. soc. biol. 121. 1936. 61.
— und Olmer: C. r. soc. biol. 120. 1935. 1243. 121. 1936. 673.
Dean: Journ. o. Path. Bd. 25. S. 305. 1922.
Demme: Münch. Med. W. 1933. S. 1502.
Domingo und Reinhals: Zit. nach Berger, Schmitt, Kalbfleisch. Zbl. f. Path. 68. Erg. h. 1937.
Eiselsberg: Klin. Wschr. 1933 I. 1174.
Flandin und P. V. Radot: Bull. soc. med.
Farmes und Loeb: Zbl. klin. Med. 110. 184. 1929.
Heinlein: Virch. Arch. 299. 667. 1937.
Henschen: Arch. f. Klin. Chir. 173. 556. 1932.
Hepler, Opal und Simonds: Arch. f. Path. 25. 149. 1938.
Izard, Mazière et Pons: Kongr.zentrbl. inn. Med. 73. 57. 1934.
Jaffé und Pribram: Virch. Arch. 220. 1915. Heft 2.
Jelin: Virch. Arch. 278. 1930.
Kahn und Mirsky: J. o. Imm. 32. 409. 1937.
Katsch: Deutsch. med. Wschr. 1932. 836.
Kämmerer: Münch. med. Wschr. 1936. 768.
Kugelmann: Zit. nach Henschen.
Lamson: Journ. am. med. Ass. Bd. 82. 1924. 1091.
Lichtwitz: Pathologie der Funktionen und Regulationen.
Luft: Beitr. path. Anat. 98. 323. 1937.
Manwaring: Journ. am. med. Assoc. 1921. 77. 849. — 1924. 83. 1494. 1923. 83. 2092.
— Proc. of. soc. f. exp. biol. a. med. 1922. 20. 184. — 1924. 21. 536.
Martin und Croizat: C. r. soc. biol. 1927. 96. 1317. — C. r. soc. biol. 1927. 97. 95.
Mautner und Pick: Münch. Med. Wschr. 62. 1915. 1151.
Paul und Roth: Z. Immfrsch. 4. 1932.
Pick und Hashimoto: Arch. f. exp. Path. 76. 84.1914.

Pucinelli: Stud. assar. 12. 497. 1934.
Rumpf: Z. Immfrsch. 1918. Bd. 27. S. 489.
Ryang: Journ. of the clos. med. Ass. Vol. 28, Nr. 6. 1938.
Schwengler und Fahrenbach: Klin. Wschr. 1939. Bd. 6. 203.
Simonds und Weil: Zit. nach Manwaring.
Singer: Arch. f. Verdauungskrkh. 42. 322. 1928.
Stroebe: Zbl. Klin. Med. 120.
— Klin. Wschr. 1932. 495. 636.
Urbach: Med. Klin. 1934. II. 1683.
Vaubel: Beitr. path. Anatomie 89. 374. 1932.
von Vegh: Klin. Wschr. 1937. I. 19.
Vogel: Deutsch. Med. Woch. 1939. Nr. 5.
Wätjen: Zbl. f. Path. 68 Erg.heft 1937.
Weatherford: Am. Journ. Path. II. 611. 1935.
Weil: J. med. res. 1914. 244.
— J. of. imm. 1917. 399.

Lebenslauf.

Ich, Wolfram Kaege, wurde am 11. April 1913 in Mainz als Sohn des Rechtsanwaltes Jakob Kaege und seiner Ehefrau Else geb. Heidtmann geboren.

Nach kurzem Besuch der Volksschule in Worms am Rhein verbrachte ich die Jahre 1921—23 in der Stillachschule in Oberstdorf im Allgäu. Von 1923—27 besuchte ich das Gymnasium in Worms a. Rh., von 1927—32 das Alte Gymnasium in Nürnberg, wo ich Ostern 1932 das Zeugnis der Reife erhielt.

Die vorklinischen Semester belegte ich in Würzburg und Leipzig, wo ich am Ende des Sommersemesters 1934 die medizinische Vorprüfung ablegte. Die klinischen Studienjahre verbrachte ich in Berlin und legte hier am 13. September 1938 das medizinische Staatsexamen mit dem Prädikat „Sehr gut" ab.

Politisch gehörte ich vom Juni 1933 bis Oktober 1934 der SA. an. Seit Oktober 1936 bin ich in der HJ. tätig und war vom Juli 1937 bis März 1938 der Geschäftsführer des Reichsarztes der HJ.

Den Heeresdienst habe ich freiwillig abgeleistet vom 1. Oktober 1934 bis 12 Oktober 1935 bei der 18. (M.G.) K. des I.R. Leipzig-Leisnig und wurde entlassen als Gefreiter und Offiziersanwärter d. R. Nach zwei im Herbst 1936 abgeleisteten Reserveübungen im Standortlazarett Döberitz wurde ich zum Sanitätsfeldwebel befördert.

Während des praktischen Jahres war ich vom 1. Oktober 1938 bis 1. April 1939 als Praktikant am Pathologischen Institut der Universität, seit 1. April 1939 an der I. Medizinischen Klinik der Universität tätig.

Großen Dank schulde ich meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. R. Rößle, der mir das Thema für meine Dissertation gab, für die Anleitung und Förderung meiner Arbeit.